

氏名	松 尾 真 嗣
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2264号
学位授与の日付	平成13年9月30日
学位授与の要件	医学研究科生理系解剖学(二)専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文題目	Expression of Caspase-3 and -9 Relevant to Cartilage Destruction and Chondrocyte Apoptosis in Human Osteoarthritic Cartilage (変形性関節症の軟骨破壊と軟骨細胞死におけるcaspase-3/-9 の関与)
論文審査委員	教授 佐々木 順造 教授 岡田 茂 教授 清野 佳紀

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

変形性関節症(OA)における軟骨破壊に軟骨細胞のアポトーシスが関与することが明らかになりつつあるが、その詳細な経路は未だ明らかではない。本研究ではOA軟骨でのアポトーシス誘導経路におけるcaspaseファミリーの関係を明らかにする目的で組織学的検討を行った。

12例の大腿骨頭軟骨をPFA固定、脱灰後パラフィン包埋および親水性樹脂包埋した。アポトーシスの検索にはTUNEL法を用い、抗nitrotyrosine(NT)、抗caspase-3、-9抗体を用いそれぞれ免疫染色を行った。また、透過型電子顕微鏡(TEM)による観察も行った。各染色での陽性軟骨細胞の分布は主に表層と深層に認められ、組織学的OA進行度とTUNEL法、抗NT、caspase-3、-9抗体染色での陽性率との間にそれぞれ有意な相関を認めた($p<0.05$)。またTEMでは特徴的なアポトーシス像やマトリックス内にアポトーシス小体や細胞の断片化が観察された。

OA軟骨破壊における軟骨細胞のアポトーシスにはcaspaseファミリーの活性化が関与していることが示唆され、アポトーシスシグナル伝達経路は、ミトコンドリア経路を介したcaspase-9に続いてcaspase-3の活性化が生じて最終的に軟骨細胞にアポトーシスをもたらすのではないかと考えられた。また、この経路における一酸化窒素の関与が強く示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、ヒト変形性関節症(OA)において、大腿骨頭軟骨にアポトーシスが誘導される際、カスパーゼファミリーが関与することを、TUNEL染色法、ニトロチロシン(NT)・カスパーゼ3、9に対する免疫染色法、カスパーゼ9に対する免疫電子顕微鏡法を用いて研究したものである。Modified Mankin scoreにより評価されたOAグレードが、アポトーシス陽性率、NT陽性率およびカスパーゼ陽性率と有意な相関を示すことを明らかにし、OAの病態研究に重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。